

正

優先権証明書補正

優先権主張 (国名・出願日・出願番号)

- (1) イギリス国特許出願 / 1973年2月26日 第9347号  
(2)  
(3)



特 許 願

昭和49年 5月 25 日

特許庁長官殿

1. 発明の名称 **キノリン-3-カルボキシアミドテトラゾール  
の新規誘導体の製法**
2. 発明者  
住所(原所) イギリス国ロンドン市、イー・ス、ベスナルグリーン、スリーコック  
氏名 (雷地なし) (ほか 3 名)  
ミム・ヘタルウエン・モイラ・リンジウエイ
3. 特許出願人  
住所(原所) イギリス国ロンドン市、イー・ス、ベスナルグリーン、  
スリーコックレーン (雷地なし)  
氏名(名義) アレン・アンド・ベンバリーズ・リミテッド  
代表者 エイチ・ダブリュー・マーチン  
国 籍 イギリス国 (ほか 0 名)
4. 代理人  
住所 東京都中央区日本橋兜町2丁目38番地  
大塚ビル 電話 (666) 6363  
氏名 (57%) 秋 沢 政 光 (ほか 0 名)
5. 添附書類の目録  
(1) 明 細 書 1 通 (5) 出願審査請求書 1 通 附録  
(2) 特 許 願 書 1 通 附録 (6) 願 望 書 本 1 通  
(3) 委 任 状 1 通 (7) 口 頭 説 明 書 1 通  
(4) 優先権証明書 1 通 (急電) (8)

① 日本国特許庁  
公開特許公報

①特開昭 50-29574  
④公開日 昭50.(1975) 3. 25  
②特願昭 49-22232  
②出願日 昭49.(1974) 3.25  
審査請求 未請求 (全17頁)

庁内整理番号 7043 44  
6855 44 7138 44  
7043 44

②日本分類

16 E432  
30 B4  
30 B0  
16 E451.1

⑤Int.Cl<sup>2</sup>

C07D401/12  
C07D401/14  
C07D413/14  
A61K 31/435  
A61K 31/495  
A61K 31/535  
(C07D401/12  
C07D215/22

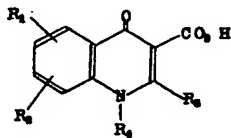
明 細 書

1. 発明の名称

キノリン-3-カルボキシアミドテトラゾール  
の新規誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

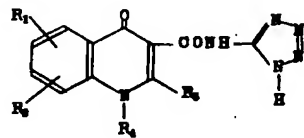
(a) 一般式 (I)



(I)

を有するノ、4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (式中  $R_1$  および  $R_2$  は同一またはことなつた基であり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、 $OR_3$  基 (式中  $R_3$  は水素原子、アルケニル基、非置換アルキル基またはアルコキシ、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、水酸基またはアシルオキシ基で適宜置換されたアルキル基を被わす)、または  $R_3 R_4$  基 (式中

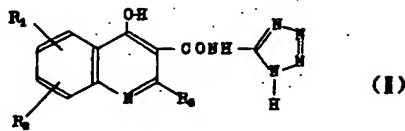
$R_1$  および  $R_2$  は同一またはことなる基であり、それぞれ水素原子、非置換アルキル基または水酸基置換アルキル基を被わし、あるいは  $R_1$  と  $R_2$  とが窒素原子とともにさらに別のヘテロ原子を適宜含み得る五員環または六員環を形成する) を被わし、 $R_3$  は水素原子、アルケニル、アルキル基、または水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはアルキルアルアルキルアミノ基で適宜置換されたアルキル基を被わし、 $R_4$  は水素原子またはアルキル基を被わす) またはその活性化誘導体をノアミノテトラゾールと縮合し、続いて必要に応じて  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_4$  のどれかを前述の意味の範囲内で他の基に変換することによつて、一般式 (I)



(I)

を有する化合物 (式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_4$  は前述の

意味を有する) および一般式 (I)



を有する式 (I) で  $R_4 = H$  とした化合物の互変体 (式中  $R_1, R_2$  および  $R_3$  は前述の意味を有する) とするか、

(b) 7-位にフッ素原子を有する式 (I) または (II) に対応する化合物を式  $XOR_4$  ( $X$  は金属原子であり、 $R_4$  は前述の意味を有する) を有するアルコキシドまたは式  $NHR_4$  ( $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ前述の意味を有する) を有するアミンと反応させて、式 (I) または (II) において  $R_4$  が 7-位にあつて  $OR_4$  基 ( $R_4$  は前述の意味を有する) または  $NHR_4$  ( $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ前述の意味を有する) である化合物とするか、

(c)  $R_4$  が  $-OCH_2C_6H_5$  であるか、あるいは  $R_4$  が  $-OCH_2C_6H_4R_5$  または  $NR_4OCH_2C_6H_4R_5$  (式中  $R_5$  は前述の意味

を有する) である式 (I) または (II) の化合物を水素添加分解することによつて  $R_4$  が水素であるか、あるいは  $R_4$  が水酸基または  $NHR_4$  ( $R_4$  は前述の意味を持つ) である式 (I) または (II) を有する対応化合物とするか、

(d)  $R_4$  が  $NO_2$  である式 (I) または (II) を有する化合物を接触還元することによつて、 $R_4$  が  $NH_2$  である式 (I) または (II) を有する対応化合物とするか、あるいは

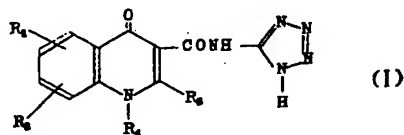
(e)  $R_4$  がアシルオキシアルキル基である式 (I) または (II) を有する化合物を加水分解することによつて  $R_4$  がヒドロキシアルキルである式 (I) または (II) を有する対応化合物とするかよりなり、(b)ないし(e)の方法を独立して行なうかあるいは(a)の方法に引続いて行ない、場合によつては医薬に使用し得る塩として単離するかあるいは塩から別の塩に変換することよりなる、前記式 (I) または (II) の化合物または医薬として使用し得るその塩およびエステルを製法。

本発明の詳細を説明

本発明は医薬として治療に使用できるキノリン-3-カルボキシアミドテトラゾールの新誘導体の製造に関する。

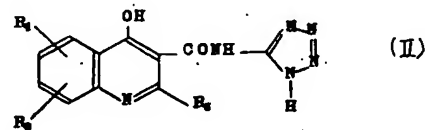
発明者らはある種のキノリン-3-カルボキシアミドテトラゾールが有用な薬効特に抗原抗体反応の結果として生成するクイレン誘発物質の放出を抑制する効果を有することを見付けた。

本発明によれば、下記の式 (I)



を有する化合物 (式中  $R_1$  および  $R_2$  は同一またはことなる基であり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、 $OR_4$  基 (式中  $R_4$  は水素原子、アルケニル基、アルキル基または置換基アルコキシ、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、水酸基またはアシルオキシ基を有するアルキル基と

することができる) または  $-NHR_4$  基 (式中  $R_4$  および  $R_5$  は同一またはことなる基であり、それぞれ水素原子、アルキル基または置換基水酸基またはアシルオキシ基を有するアルキル基を要わし、あるいは  $R_4$  と  $R_5$  とがその間に介在する窒素原子とともにさらに別のヘテロ原子を含み得る五員環または六員環たとえばモリホリノ、ピロリジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルを形成する) を要わし、 $R_4$  は水素原子、アルケニル、アルキル、または置換基として水酸基、アシルオキシ、アリール、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはアルキルアル<sup>アル</sup>キルアミノ基を有するアル<sup>2</sup>キル基を要わし、 $R_5$  は水酸基またはアルキル基を要わす) および式 (I) で  $R_4 = H$  とした式 (I)



を有する式 (I) の化合物の互変体が得られる。

上記の如く、単一基または基の中の置換基を定義するのに使用されるアルキルという用語は1~6、好ましくは1~4炭素原子を含有する直鎖状または分枝状アルキル基のことである。アルケニルという用語は2~6、好ましくは3~5炭素原子を含有する直鎖状または分枝状アルケニル基のことである。

単一基または基中の置換基を定義するのに前述の如く使用するアルコオキシ基という用語は好ましくは1~6、さらに好ましくは1~4炭素原子を含有するアルコオキシ基のことである。

本明細書でいうアシルオキシ基とはアルカン酸好ましくは $C_1$ ~ $C_6$ のアルカン酸、特に辛酸、酢酸、プロピオン酸等である。

好ましいアリール基はフェニルであり、好ましいアルアルキル基はベンジルである。

本発明によつて前記化合物の医薬に使用できる塩も得られる。

好ましい塩はアルカリ金属塩とえばナトリウム塩または有機塩基塩とえばジメチルアミノエ

タノールとの塩である。化合物中に塩基性の基がある場合には有機酸または無機酸との酸付加塩も得られる。

$R_1 = H$  の場合式(I)の化合物は式(II)の構造を有する化合物と互変平衡となつて共存し、後者もまた本発明の範囲内に包括される。

好ましい化合物は $R_1$ および $R_2$ が水素、ハロゲン特に塩素およびフッ素、アルキル特にイソプロピルおよびブチル、トリフルオロメチル、ニトロ、水酸基、 $O_1$ ~ $O_6$ のアルコオキシ特にメトキシ、エトキシおよびイソプロポキシ、アルケニルオキシ特にアリルオキシ、ヒドロオキシアルコオキシ特に $\gamma$ -ヒドロオキシエトキシ、アルコオキシアルコオキシ特に $\gamma$ -メトキシエトキシ、アルアルコオキシ特にベンジルオキシ、ジアルキルアミノオキシ特に $\gamma$ -(ジメチルアミノ)-エトキシ、アミノアルコオキシ特に $\gamma$ -アミノエトキシ、アミノ、アルアルキルアミノ特にベンジルアミノ、ヒドロオキシアルキルアミノ特に $\gamma$ -ヒドロオキシエチルアミノ、ジアルキルアミノ特にジメチル

アミノ、複素環式基特にモリホリノまたは $\gamma$ -メチルピペラジニルまたはピペリジノであり、 $R_3$ が水素、アルキル特にメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル、アルアルキル特にベンジル、アルケニル特にアリル、ヒドロオキシアルキル特に $\gamma$ -ヒドロオキシエチル、アシルオキシアルキル特に $\gamma$ -ホルミルオキシエチル、アルコオキシアルキル特に $\gamma$ -メトキシエチル、アルキルアミノアルキル特に $\gamma$ -(メチルアミノ)エチル、ジアルキルアミノアルキル特に $\gamma$ -(ジメチルアミノ)エチル、またはアルキルアルアルキルアミノアルキル特に $\gamma$ -(メチルベンジルアミノ)エチルであり、 $R_4$ が水素またはアルキル特にメチルである化合物である。

本発明によつて得られる化合物は抗原とレアジン性抗体との結合を主原因とする病状とえば外因性ゼンク、枯草病、ジンマジン、湿疹またはアレルギー性皮膚炎の治療剤として見込みがある。

かくして1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-(1-ヒドログラゾール-5-イル)-

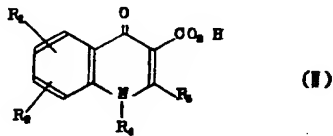
3-キノリンカルボキシアミド〔実施例1/(I)によつて製造される化合物〕はネズミに対するDNP-卵白系を使用した腹腔内受動性アナフィラキシー(PPA)試験〔J. Exp. Med., (1968), 127, 727〕でヒスタミンの放出を抑制するのにジナトリウムクロモグリケートより80倍も強力であることがわかつた。

本発明によれば、医薬に使用し得る担体、賦形剤、<sup>1</sup>その他の処方剤とともに一般式(I)またはその塩を含む医薬組成物<sup>2</sup>が得られる。医薬組成物はまた補助医薬とえば気管支拡張剤を含むことができる。経口投与用として適した形には、錠剤、カプセル剤、シロップ剤または乳液がある。本発明による吸入投与用組成物は粉末剤、噴霧剤またはエロゾルスプレー剤の形にすることができる。エロゾルスプレー剤は計量用バルブのついた加圧用パックに入れて1回分ずつ取出すのが便利であり、あるいは水溶液にして噴霧器を通して取出すことができる。

薬効成分を投与する量は患者の年齢、体重およ

び病状によつて大巾に変化し得る。経口投与の適量は通常2〜1500mgで、吸入投与の適量は0.1〜2.0mgである。投与は必要によつて反復することができる。

本発明によれば、目的化合物は式(II)



を有する1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(式中 $R_1, R_2, R_3$ および $R_4$ はそれぞれ前述の意味を有し、あるいは前述の基に変換し得る基である)またはその活性化誘導体を式(IV)



を有する3-アミノテトラゾールと縮合させることによつて製造することができる。

この縮合反応に種々の試薬および条件を使用することができる。たとえばペプチド化学で一般的

たとえばエチル炭酸 $C_2H_5COOCH_3$ のようなアルキル炭酸またはアルアルキル炭酸とから誘導されたものである。

本発明によれば $R_1$ をいし $R_2$ を前述の意味の範囲内で変化させることによつてある化合物から別の化合物に変換することができる。

$R_1$ が7-位にあるアルコキシ基 $OR_2$ またはアミノ基 $NHR_2$ である一般式(I)の化合物は対応する7-フルオロ誘導体から置換反応によつて製造される。 $R_1$ が7-位の $OR_2$ 基である式(I)を有するアルコキシ誘導体は $R_1$ が7-位のFである式(I)のフルオロ誘導体を式 $XOR_2$ (式中Xは金属原子特にアルカリ金属原子である)を有するアルコキシドと加熱することによつて簡便に製造され、好ましくはこの反応を溶媒の存在下で行ない。特に有用な溶媒は対応するアルコール $R_2OH$ である。同様に $R_1$ が7-位の $NHR_2$ であるアミノ誘導体は $R_1$ が7-位のFである式(I)のフルオロ誘導体を該当するアミン $NHR_2$ と加熱することによつて容易に製造できる。

また、たとえば式(I)で $R_1 = OCH_2CH_3$ および

に應用されている縮合剤を使用して縮合を行なうことができる。この種の縮合剤のひとつであるN-ボーマルガニルイミダゾールは特に有用であり、この試薬を使用する縮合は好ましくはテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物のような中性溶媒中で行なわれ、場合によつては、たとえば50〜120℃に加熱しながら反応を行なう。

式(II)のカルボン酸を使用する代りに3-アミノテトラゾールとより簡単に縮合する酸ハロゲン化物または混合無水物のようなカルボン酸の活性化誘導体を使用することができる。酸ハロゲン化物を使用する反応は好ましくはアルカリ金属の炭酸塩または重炭酸塩のような無機塩基またはトリエチルアミンのような第三有機塩基の存在下、ジメチルホルムアミドのような中性溶媒または水性媒中に行なう。混合無水物を使用して縮合を実施するとき、好ましくは反応はジメチルホルムアミドのような中性溶媒中に行なわれる。この縮合に特に有用な混合無水物は式(II)のカルボン酸とた

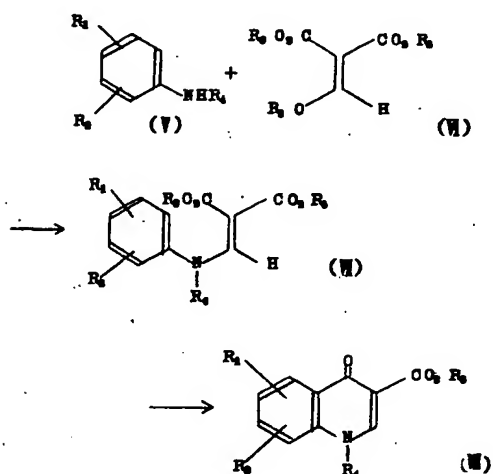
(または) $R_1 = OCH_2CH_2CH_3$ または $R_1 = NHC_2H_5$ である化合物はパラジウムのような貴金属触媒の存在下で水添分解することによつて、 $R_1 = H$ および(または) $R_2 = OH$ または $R_2 = NHR_3$ である式(II)の対応する化合物に変換することができる。同様に $R_1 = NO_2$ である化合物はたとえば水素とパラジウムのような貴金属触媒を使用する接触還元によつて、 $R_1 = NH_2$ である式(I)の対応する化合物に変換することができる。

$R_1$ がアシルオキシアルキルである式(I)の化合物は加水分解、好ましくはアルカリ水溶液特に水酸化ナトリウムまたはカリウム水溶液を使用する加水分解によつて、 $R_1$ がヒドロキシアルキルである式(I)の対応する化合物に変換できる。

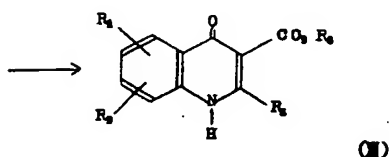
式(II)の出発原料1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸は既知化合物であるかあるいはキノリン化学の標準法によつて製造できる。

その一法であるグールド、ヤコブ合成法は $R_1 = H$ である式(II)の合成に使用することができる。その2つ

概要を下式で示す [Elderfield: Heterocyclic Chemistry (1952), John Wiley, 2, 38].

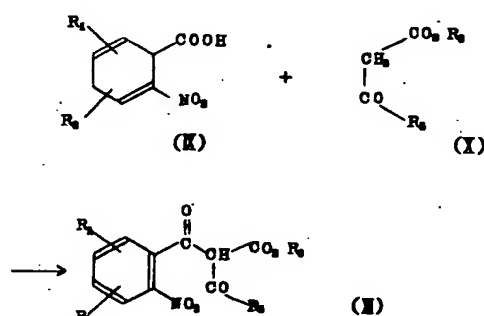


上式中  $R_1$  および  $R_2$  はそれぞれアルキル基である。  
式 (VII) のアミノエステルを式 (VIII) のキノリンエステルに変換するには、式 (VII) のアミノエステルをジフェニルエーテルのような高沸点溶媒中で加



特開 昭50-29574 (5)

熱すればよい。式 (VIII) のキノリンエステルをアルカリ水溶液で加水分解すると  $R_2 = H$  である式 (IX) の対応するカルボン酸となる。代法として式 (VII) のアミノエステルはリン酸と加熱することによつて、 $R_2 = H$  である式 (IX) のカルボン酸に直接変換することができる。あるいは  $R_2 = H$  である式 (IX) の酸またはその対応エステルは下記に述べる反応によつて製造することができる [R. J. Coutts および D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., (1962), 2578]。



この方法は  $R_1$  がアルキル基である化合物の製造に特に応用することができる。式 (XI) の化合物を式 (XII) のエステルに変換するにはシクロヘキサンの存在下活性炭担持パラジウム触媒と連続加熱する。 $R_2 = H$  の式 (IX) の対応するカルボン酸は式 (XII) のエステルを常法によつて加水分解することによつて得られる。

$R_1 \sim R_2$  は式 (IX) の化合物の合成を通じてそのままにしておくこともでき、あるいは任意の段階で導入あるいは変換することができる。たとえば  $R_1$  または  $R_2$  または両基が水酸基である式 (VII) および (XII) のエステルは、たとえば  $R_1Y$  ( $R_1$  は前述の意味を有し、 $Y$  はハロゲンである)、 $R_1SO_3$  等のような従来からあるアルキル化剤またはアシル化剤と処理することによつて  $R_1$  または  $R_2$  または両基が前述の意味の  $OR_1$  である化合物に変換することができる。同様に  $R_2 = H$  である式 (VII) または (XII) のエステルは反応剤  $R_2Y$  を使用して  $R_2$  が前述の意味を有する化合物に変換することができる。この反応はユーブ

タノンのような溶媒中で炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩の存在下で還流加熱することによつて行なうと有利である。

式(Ⅲ)の酸から誘導される混合無水物は常法によつて製造することができる。たとえばジメチルホルムアミドのような極性中性溶媒中で式(Ⅲ)の酸とトリエチルアミンのようあ第三有機塩基との混合物にクロロギ酸エチルのような適当な酸ヘログン化物を加える。反応は好ましくは冷所たたとえば $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $+10^{\circ}\text{C}$ で行なう。

Ⅲが水素以外の前述の意味を有する式(Ⅲ)の酸の酸ヘログン化誘導体は通常の方法たとえば塩化チオニル、 $\text{POCl}_3$ 等との反応によつて式(Ⅲ)の酸から製造することができる。

下記の実施例は本発明を例示するものである。

実施例10～24は本発明の製法を記載し、実施例1～9は実施例10～24に使用する中間体の製造を述べ、実施例24は本発明によつて得られる化合物を含む医薬組成物の例である。

#### 実施例2

(1) 1, 4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル

1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル5gと無水炭酸カリウム15.9gを2-ブタノン500mlに加えた混合物をかきまぜながら、これにプロモエタノール9.8gを加え、混合物を2.5時間還流加熱し、析出する固体をろ別する。ろ液を冷却して沈殿する白色固体をろ別し、メタノールから結晶させると収率49%で融点 $174.5^{\circ}\text{C}$ ～ $176.5^{\circ}\text{C}$ の製品を得る。

下記の化合物も同様にして製造される。

(2) 1-アリル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(アルキル化剤臭化アリル、融点 $104^{\circ}\text{C}$ ～ $105.5^{\circ}\text{C}$ 、収率80%)

(3) 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン

#### 実施例1

(1) 6-ブチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル  
6-ブチルアニリン20.0gとエトキシメチレンマロン酸ジエチル29.2gとをスチームバス上で1時間加熱する。生成する油状液を沸騰ジフェニルエーテル200mlに加え、混合物を12分間還流加熱してから放冷する。晶出する固体を採取し、エタノールから再結晶させると、融点 $254.5^{\circ}\text{C}$ ～ $257^{\circ}\text{C}$ の製品(収率43%)を得る。

同様にして下記の化合物が製造される。

(2) 1, 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(プ-アニシジンから結晶させた製品の融点 $273^{\circ}\text{C}$ ～ $276^{\circ}\text{C}$ )

(3) 1, 4-ジヒドロ-6-イソプロピル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(プ-イソプロピルアニリンから結晶させた製品の融点 $260^{\circ}\text{C}$ ～ $262^{\circ}\text{C}$ 、収率85%)

酸のエチルエステル(アルキル化剤塩化ジメチルアミノエチル、結晶化しない油状液として得られる)

(4) 1-ベンジル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(アルキル化剤、臭化ベンジル、製品の融点 $174^{\circ}\text{C}$ ～ $177^{\circ}\text{C}$ 、収率71%)

(5) 6-ブチル-1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(アルキル化剤、臭化ブチル、結晶化しない油状液)

(6) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(アルキル化剤、臭化エチル、製品の融点 $142^{\circ}\text{C}$ ～ $144^{\circ}\text{C}$ 、収率40%)

(7) 1, 4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル(アルキル化剤、臭化2-メトキシエチル、製品の融点 $125^{\circ}\text{C}$ ～ $127^{\circ}\text{C}$ )

(8) 1-(2-ベンジルメチルアミノエチル)

ー / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル (アルキル化剤、臭化2-ベンジルメチルアミノエチル)

(9) / , 4-ジヒドロ-1-イソプロピル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル (アルキル化剤、臭化イソプロピル、製品の融点  $187 \sim 190^{\circ}\text{C}$ )

(10) 1-エチル- / , 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル (アルキル化剤、硫酸ジエチル、製品の融点、 $150.5 \sim 152.5^{\circ}\text{C}$ )

(11) 1-エチル- / , 4-ジヒドロ-7-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル (アルキル化剤、硫酸ジエチル、製品の融点  $111 \sim 113^{\circ}\text{C}$ )

(12) 1-エチル- / , 4-ジヒドロ-6-イソプロピル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル (アルキル化剤、ヨウ化エチル、製品の融点、 $103 \sim 105^{\circ}\text{C}$ )

エステル  $3.2\text{g}$  と、 $2\text{N}$  水酸化ナトリウム水溶液  $30\text{ml}$  とエタノール  $40\text{ml}$  とを8時間還流加熱し、加熱溶液を水酢酸と処理し、分離する固体をろ別し、水洗し、乾燥する。融点  $210^{\circ}\text{C}$  以上 (分解、収率  $94\%$ )。

同様にして下記の化合物が製造される。

(2) / , 4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (出発原料、実施例1(2)のエステル、製品の融点  $259 \sim 262^{\circ}\text{C}$ )

#### 実施例5

(1) / , 4-ジヒドロ- / (2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例2(1)によつて製造した / , 4-ジヒドロ- / (2-ヒドロオキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル  $3.5\text{g}$  を水  $30\text{ml}$  とエタノール  $50\text{ml}$  にとかした水酸化ナトリウム  $0.6\text{g}$  の溶液に加え、混合物を30分間還流加熱し、溶液を半分溜去した残留物を水酢酸で酸性にし、冷却する。析出する固体をろ別す

#### 実施例3

1-エチル-7-フルオロ- / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル

7-フルオロ- / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル  $80\text{g}$  と、ヨウ化エチル  $107.2\text{g}$  と炭酸カリウム  $110\text{g}$  とをジメチルホルムアミド  $1600\text{ml}$  中で  $100^{\circ}\text{C}$  で17時間加熱し、ヨウ化エチル  $53.6\text{g}$  を追加し、さらに加熱を8時間続ける。混合物をろ過し、ろ液を減圧蒸発する。残留物をソックスレー抽出器で酢酸エチルで抽出し、抽出液を冷却し、製品を採取し、メタノールとエーテルとの混合物から結晶させると融点  $107 \sim 108.5^{\circ}\text{C}$  の製品となる。

#### 実施例4

(1) 6-ブチル- / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例1(1)で得た6-ブチル / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチル

と、融点  $269 \sim 270.5^{\circ}\text{C}$  の製品を収率  $91\%$  で得る。

下記の酸は同様にしてそれぞれのエチルエステルから製造される。

(2) 1-アリル- / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (出発原料、実施例2(2)のエステル、製品の融点  $209 \sim 211^{\circ}\text{C}$ 、収率  $96\%$ )

(3) 1-ベンジル- / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (出発原料、実施例2(4)のエステル、製品の融点、 $231 \sim 235^{\circ}\text{C}$ 、収率  $79\%$ )

(4) / , 4-ジヒドロ- / (2-ジメチルアミノエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (出発原料、実施例2(3)のエステル、融点  $273 \sim 275.5^{\circ}\text{C}$  の塩酸塩-水塩として単離、収率  $28\%$ )

(5) 1-エチル- / , 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 (出発原料、実施例2(6)のエステル、融点、 $213 \sim 218^{\circ}\text{C}$ 、収

率、90%)

(6) 6-ブチル-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(出発原料、実施例2(5)のエステル、製品の融点、153~154℃、収率69%)

(7) 1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(出発原料、実施例2(6)のエステル、製品の融点、187~190℃)

(8) 1-エチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(出発原料、実施例3のエステル、製品の融点、310~311℃)

(9) 1-(2-ベンゼンメチルアミノ)エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸塩酸塩[出発原料、実施例2(8)のエステル、製品の融点、225.5℃(分解)]

(10) 1,4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸(出発原料、実施例2(7)のエステル、製品の融点、

1-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル5.8gと、5.5gの塩酸50mlをジーンズスタルク装置中で窒素気流中で17時間還流加熱し、混合物を冷却し、固体をろ別し、できるだけ少量の2-ジメチルアミノエタノールにとかし、溶液をろ過し、40℃に加温し、氷酢酸で酸性にし冷却する。晶出する固体をジメチルホルムアミドとエタノールとの混液から結晶させると、収率68%で融点316~318℃の製品のカツ色柱状結晶を得る。

下記の化合物も同様にして製造される。

(2) 1-エチル-7-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸[出発原料、実施例2(11)のエステル、融点、296~298℃]

#### 実施例8

6-エトキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

#### 方法A

ブタノン500ml中の実施例6記載の1,4-

192~193℃、収率、45%)

(11) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-6-イソプロピル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸[出発原料、実施例2(12)のエステル、製品の融点、193~195℃、収率、56%]

#### 実施例6

1,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例1(2)によつて製造した1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステル30.0gおよび5.5g塩酸22.5mlをジーンズスタルク装置中で窒素気流中でかきまぜながら2時間還流加熱し、混合物を冷却し、沈殿固体を採取し、水から再結晶させると、融点295~297.5℃の製品を収率74%で得る。

#### 実施例7

(1) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 実施例2(10)によつて得られる1-エチル-1,4-

ジヒドロ-6-ヒドロキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸5gと、無水炭酸カリウム16.8gと、硫酸ジエチル1.34gをかきまぜながら20時間還流加熱し、生成固体をろ別し、ろ液を蒸発すると、融点98~102.5℃の6-エトキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸のエチルエステルの残留固体を収率61%で得る。このエステル3.6gを水40mlとエタノール40mlにとかした水酸化ナトリウム0.6gの溶液と2時間加熱し、溶液を50mlに濃縮し、氷酢酸で酸性にし、沈殿する固体を採取すると、融点192~193℃の製品を収率91%で得る。

#### 方法B

実施例7で得られる1-エチル-1,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸4.2gと、炭酸カリウム12.4gと、硫酸ジエチル7.1mlとをブタノン420ml中でかきまぜながら16時間還流加熱し、生成固体をろ別し、ろ液を蒸発するとカツ色油状液となる。



これを2Nの水酸化ナトリウム水溶液100mlと80℃に45分間加熱し、得られる溶液を塩酸性とし、生成する固体を採取すると、融点191.5~193℃の製品を得る。

同様にして下記の化合物が製造される。

1-エチル-1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 [出発原料、実施例7(2)の酸、アルキル化剤、3-ブロモエタノール、製品の融点、229~231℃]

#### 実施例9

1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

0℃で無水酢酸4mlに酢酸2mlをかきまぜながら徐々に加える。混合物を50℃に15分間加熱し、0℃に冷却し、0℃の乾燥ピリジン2.5ml中の実施例5の1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2.5gの溶液に1滴ずつ加え、24時間後に沈殿固体を採取し、水洗し、乾燥すると、融点

ロー1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、301~302.5℃、収率、66%

(3) 1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、328~330℃、収率、41%)

(4) 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-7-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、319~322℃、収率32%)

(5) 1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点345~346℃)

224~226℃の製品を収率89%で得る。

#### 実施例10

(1) 1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

乾燥ジメチルホルムアミド3.5ml中の実施例4(2)の1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸3.5gとN,N'-カルボニルジイミダゾール3.9gとを80℃で13時間加熱する。5-アミノ-1H-テトラゾール3.4gを加えて混合物を80℃で45分間かきまぜる。沈殿する固体をろ別して水酸化ナトリウム水溶液にとかし、溶液を水酢酸酸性にし、分離する固体を採取し、水洗し、乾燥すると、融点338~340℃の製品を収率77%で得る。

下記の混合物はそれぞれ対応キノリンカルボン酸から同様の反応条件で製造される。

(2) 6-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、6-クロ

収率、7%)

(6) 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-8-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、1,4-ジヒドロ-4-オキソ-8-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、298~299.5℃、収率53%)

(7) 6-ブチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、実施例4記載の対応する酸、製品の融点、314℃、収率25%)

(8) 1,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド(出発原料、1,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、306℃(分解)、収率43%)

(9) 6-ジメチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)

ー3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、6-ジメチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、328~329℃〕

(11) 1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、302~305℃〕

(12) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-6-イソプロピル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(11)記載の対応酸、製品の融点293~294℃、収率51%〕

#### 実施例11

(11) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸31gとN,N'-カルボ

ーキノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(3)の対応する酸、製品の融点、277℃以上(分解)、収率26%〕

(5) 6-エトキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5の対応する酸、製品の融点、312.5~314℃(分解)、収率43%〕

(6) 6-ブチル-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(6)記載の対応する酸、製品の融点、310℃以上(分解)、収率53%〕

(7) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-7-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(5)記載の対応する酸、製品の融点、329~332.5℃、収率、71%〕

(8) 1,4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イ

ニルジイミダゾール23.1gと乾燥ジメチルホルムアミド200mlにとかし、溶液を80℃で6時間加熱する。5-アミノ-1H-テトラゾール22gを加え、混合物を80℃で1時間加熱し、沈殿する固体を採取し乾燥すると融点309~311℃(分解)の製品を得る。

同様に下記の化合物も製造される。

(2) 1,4-ジヒドロ-1-メチル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、1,4-ジヒドロ-1-メチル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、製品の融点、332℃、収率、32%〕

(3) 1-アリル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(2)記載の対応する酸、製品の融点、308~309℃(分解)、収率53%〕

(4) 1-ベンジル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-

キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(10)記載の対応する酸、製品の融点、285~287℃〕

(9) 1-エチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(8)記載の対応する酸、製品の融点309.5~311.5℃〕

(10) 1-〔2-(ベンジルメチルアミノ)エチル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド〔出発原料、実施例5(9)記載の対応する酸、製品の融点、256~259℃〕

#### 実施例12

1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

ジメチルホルムアミド中の実施例5(7)記載の1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸23.8gにトリエチルアミ

ン1.6 部を加え、溶液を0℃に冷却する。クロロギ酸エチル1.2部を加え、混合物を30分間かきまぜる。5-アミノ-1-H-テトラゾール0.5部を加え、混合物を室温で30時間かきまぜる。固体をろ別し、ろ液を蒸発し、得られる残留物をジメチルホルムアミドから結晶させると、融点305~310℃(分解)の製品を得る。

#### 実施例13

1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

(a) 塩化1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボニル

1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸10.85g、塩化チオニル8.75gおよびジメチルホルムアミド54gを100℃で1時間加熱し、塩化チオニルを除去し、ジメチルホルムアミド5部を加え、生成する固体を採取すると、融点185~188℃の標記生成物を得る。

明溶液が正に得られるまで(pH 8.4)加え溶液を50℃に濃縮し、メタノール100部を加える。晶出する固体をろ過し、乾燥すると、融点360℃以上の製品が得られる。

#### 実施例15

1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドの塩酸塩二水塩実施例5(4)記載の1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の塩酸塩1.5gと乾燥ジメチルホルムアミド30部との混合物にN,N'-カルボニルジイミダゾール1.3gを加え、溶液を100℃で5時間かきまぜる。これに5-アミノ-1-H-テトラゾール0.7部を加え、加熱とかきまぜとをさらに1時間続けてから冷却する。生成する固体をろ別し、希塩酸化ナトリウム水溶液にかし、ろ液を60℃に加熱し、希塩酸で中性にする。混合物を冷却して沈積する白色結晶を採取し乾燥すると、融点280.5~281.5℃の製品

(b) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

乾燥ジメチルホルムアミド30部中の塩化1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボニル1.2部を0℃に冷却し、トリエチルアミン2部と処理する。これに5-アミノ-1-H-テトラゾール0.6部を加え、混合物を40~45℃に加熱し、この温度で6時間かきまぜてから冷却し、水10部と氷酢酸を加え、生成する固体を採取し乾燥すると、融点316~317℃の製品を得る。

#### 実施例14

1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドのナトリウム塩

実施例11記載の1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド24gを水150部に懸濁し、2N水酸化ナトリウムを逐

を収率52%で得る。

#### 実施例16

1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドN,N'-カルボニルジイミダゾール1.24gと実施例9記載の1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2gとを乾燥ジメチルホルムアミド40部に加え、溶液をかきまぜながら100℃で5時間加熱する。これに5-アミノ-1-H-テトラゾール0.65部を加え、混合物を100℃で1時間加熱してから冷却する。生成する固体をろ過し乾燥すると、融点289.5~290.5℃(分解)の製品を収率61%で得る。

#### 実施例17

1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-N(1-H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

実施例16の1-(2-ホルミルオキシエチル)

ー / , 4-ジヒドロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド0.7gと2N水酸化ナトリウム水溶液3mlとの溶液をスチームバス上で5分間加熱し、溶液を2N塩酸で酸性にし、分離する固体を採取乾燥すると、融点298~300℃(分解)の製品が収率94%で得られる。

#### 実施例18

1, 4-ジヒドロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

水40mlに分散させた実施例11(4)記載の1-ベンジル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド0.8gの懸濁液に固体がとけてしまいうまで2-ジメチルアミノエタノール0.5mlを1滴ずつ加え、活性炭に担持した10%酸化パラジウム触媒0.1gを加え、混合物を室温、常圧で水素と4時間振盪し、触媒をろ別し、ろ液を80℃に加熱し、氷酢酸で酸性にしてから冷却する。

4-ジヒドロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド0.5を2N水酸化ナトリウム水溶液と処理して、pH 9.5の溶液にする。活性炭に担持した10%酸化パラジウム触媒100mgをこれに加え、混合物を室温常圧で18時間水素流中でかきまぜ、さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて分離した固体を溶解してから、触媒をろ別する。ろ液を希塩酸で酸性にし、固体を採取し、ジメチルホルムアミドから結晶させた製品は、34/℃で分解しながら融解する。

分離する固体をろ別乾燥すると、融点320~323℃の製品を収率97%で得る。

#### 実施例19

水30mlに分散した実施例11(3)記載の1-アリル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド1.5gの懸濁液に固体が溶解してしまいうまで2-ジメチルアミノエタノール0.5mlを1滴ずつ加え、これに活性炭に担持した10%酸化パラジウム触媒0.15gを加え、混合物を常圧室温で2時間水素で振盪してからろ過する。ろ液を60℃に加熱し、氷酢酸で酸性にし、冷却して生成する白色固体をろ別乾燥すると、融点298~301℃(分解)の製品が収率91%で得られる。

#### 実施例20

1-エチル-1, 4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド  
エタノール20mlと水20ml中の実施例22(5)記載の7-ベンジルオキシ-1-エチル-1, 4-

#### 実施例21

6-アミノ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

水50ml中の実施例10(3)記載の1, 4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド1.8gに2-ジメチルアミノエタノールを加えて透明溶液とし、これに活性炭上の10%酸化パラジウム触媒0.2gを加え、常圧室温の水素と3時間振盪する。触媒をろ別したろ液を蒸発し、残留物をエタノールから結晶させると、400℃以下では溶融しない製品が得られる。

#### 実施例22

(1) 1-エチル-1, 4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ- $\beta$ -( $\beta$ -テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミド

2-メトキシエタノール25ml中の実施例11(9)記載の1-エチル-7-フルオロ-1, 4-ジ

ヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ - $\delta$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イルキノリンカルボキシアミド1.5gに金属ナトリウム0.5gを加え、混合物を100°Cで2時間かきまぜ、次に酢酸 $\epsilon$ を加え、混合物を蒸発乾固する。残留物を水洗し、ジメチルホルムアミドから再結晶させると、収率24%で融点294~295°C(分解)の製品を得る。

同様に下記化合物が製造される。

(2)  $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロオキシエチル)- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点315°C(分解)、収率31%)

(3) 7-アリルオキシ- $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点、297°C(分解)、収率、32%)

(4)  $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ-7-イソプロポキシ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点、287°C(分解)、収率、20%)

4.5gを120°Cで6時間加熱し、混合物を塩酸でpH1の酸性とし、生成固体をジメチルホルムアミドから再結晶させると、融点304°C(分解)の製品を得る。

同様に下記化合物が製造される。

(2)  $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-ヒドロオキシエチルアミノ)- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点、301°C(分解))

(3)  $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ-7-モルホリノ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点319.5~320.5°C(分解))

(4)  $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミドの塩酸塩(融点、311°C(分解))

(5)  $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ-7-ビペリジノ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -

(5) 7-ベンジルオキシ- $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点292°C(分解)、収率、52%)

(6) 7-(2-メチルアミノエチル)- $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点、296°C(分解))

(7) 7-(2-アミノエチル)- $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点、290°C(分解))

#### 実施例23

(1) 7-ベンジルアミノ- $\gamma$ - $\delta$ -エチル-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド

実施例11(9)記載の $\gamma$ - $\delta$ -エチル-7-フルオロ-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド1.5g、ベンジルアミン4.5gおよび水

-イル)-3-キノリンカルボキシアミド(融点、2319°C(分解))

#### 実施例24

1,4-ジヒドロ-1-(2-メチルアミノエチル)- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド

実施例11(10)記載の1-(2-(ベンジルメチルアミノ)エチル)-1,4-ジヒドロ- $\alpha$ -オキソ- $\beta$ - $\gamma$ -テトラゾール- $\epsilon$ -イル)-3-キノリンカルボキシアミド塩酸塩1.35gと活性炭担持パラジウム触媒0.1gとを水酢酸50ml中で60°C、常圧で水素と振盪し、触媒をろ別し、ろ液を蒸発し、生成する残留物を2-ジメチルアミノエタノールの温水溶液にとかし、溶液をろ過する。ろ液に水酢酸を加え、生成する固体を採取乾燥すると、融点307°C(分解)の製品を得る。

#### 実施例25

吸入用エロゾル

吸入用エロゾルの処方下表に示す。表に示し

た量は活性成分20%を含有する計量投与量に含有されている量で、活性成分は実施例1に記載の化合物のナトリウム塩で、これを本発明によつて得られる他の任意の化合物、特に本明細書記載の任意の化合物に置きかえることができる。

#### 処方

活性成分のナトリウム塩	2.25g
乳化剤 Y H	0.075g
推進剤 アルクトン / 1	23.10g
推進剤 アルクトン / 2	59.30g

#### 製法

活性成分のナトリウム塩を微粉砕し、乳化剤 Y H とともに推進剤 / 1 と混合する。この懸濁液の所定量をエロゾル缶に充填し、適当な計量弁を装着し、推進剤 / 2 を計量弁を通して缶に充填する。

本実施例で使用した乳化剤 Y H は英国ブルンビルのカドブリー、ブラザース、リミテッド

(Cadbury Brothers Ltd.) から供給され、推進剤 / 1 および / 2 はそれぞれイムペリアル、ケイカル、インダストリーズ、リミテッドから供給さ

ル。キシ、アリルオキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、ベンジルオキシ、2-(ジメチルアミノ)-エトキシ、2-アミノエトキシ、アミノ、ベンジルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、ジメチルアミノ、モルホリノ、N-メチルピペラジニルまたはピペラジノ基であり、

R<sub>1</sub> が水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、アリル、2-ヒドロキシエチル、2-ホルミルオキシエチル、2-メトキシエチル、2-(メチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、または2-(メチルベンジルアミノ)エチルであり、

R<sub>2</sub> が水素またはメチルである

前記(1)記載の化合物。

(6) 1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(7) 6-クロロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ

N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

本発明の実施態様は下記に如く要約される。

(1) 特許請求の範囲に記載の一般式(1)の化合物および R<sub>1</sub> = H であるとき一般式(1)を有する一般式(1)の互変体およびこれらの医薬に使用できる塩およびエステル。

(2) R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> が 1~4 炭素原子のアルキル基または 3~5 炭素原子のアルケニル基または 1~4 炭素原子のアルコキシ基またはこれらの基のひとつを一部として含有する前述の意味の範囲内に属する基である前記(1)記載の化合物。

(3) R<sub>1</sub> が 1~4 炭素原子のアルキル基または 3~5 炭素原子のアルケニル基またはこれらの基のひとつを一部として含有する前述の意味の範囲内に属する基である前記(1)または(2)記載の化合物。

(4) R<sub>2</sub> が 1~4 炭素原子を有するアルキル基である前記(1)、(2)または(3)記載の化合物。

(5) R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が水素、塩素、フッ素、イソプロピル、ブチル、トリフルオロメチル、ニトロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポ

ニル(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(8) 1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(9) 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-7-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(10) 1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(11) 1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-N(1H-テトラゾール-5-イル)-8-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(12) 6-ブチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ

-H ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

03 1,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

04 6-ジメチルアミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

05 1,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

06 ノ-エチル-1,4-ジヒドロ-6-イソプロピル-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

07 ノ-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-

-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

08 ノ-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -7-トリフルオロメチル-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

09 1,4-ジヒドロ-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

10 ノ-エチル-7-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

11 ノ-(2-(ベンジルメチルアミノ)エチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

12 1,4-ジヒドロ-1-イソプロピル-4-

-H ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

13 1,4-ジヒドロ-1-メチル-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

14 ノ-アリル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

15 ノ-ベンジル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

16 6-エトキシ-ノ-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

17 6-ブチル-ノ-エチル-1,4-ジヒドロ

4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

18 ノ-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドのナトリウム塩・水塩である前記(1)記載の化合物。

19 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドの塩酸塩である前記(1)記載の化合物。

20 1-(2-ホルミルオキシエチル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

21 1,4-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-N ( / H-テトラゾール-5-イル) -3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

22 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-N ( / H-

テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(33) 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-プロピル-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(34) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(35) 6-アミノ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(36) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(37) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7(2-ヒドロキシエトキシ)-4-オキソ-5(1H-

ラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(38) 7-ベンジルアミノ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(39) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(40) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-モルホリノ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(41) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(42) 1,4-ジヒドロ-1-(2-メチルアミノエチル)-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-

テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(43) 7-アリルオキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(44) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-イソプロポキシ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(45) 7-ベンジルオキシ-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(46) 7-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(47) 7-(2-アミノエトキシ)-1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-5(1H-テ-

-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(48) 1-エチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-ピペリジノ-5(1H-テトラゾール-5-イル)-3-キノリンカルボキシアミドである前記(1)記載の化合物。

(49) 縮合をR, R'-カルボニルジイミダゾールを使用して行なう特許請求の範囲の工程(3)記載の方法。

(50) 該薬の活性化誘導体として、酸ハロゲン化合物または混合無水物を使用する特許請求の範囲記載の方法。

(51) 実質的に本明細書の実施例10~24に記載したような特許請求の範囲記載の方法。

(52) 特許請求の範囲または前記(49)~(51)のどれかに記載の方法で製造した前記(1)記載の化合物。

(53) 医薬の担体または希釈剤と組合せた前記(1)または(52)記載の化合物よりなる医薬組成物。

(54) 経口投与に適した形にした前記(53)記載



の組成物。

(35) 各単位投与量が活性成分2~1500mgを含む  
する単位投与形にした前記(34)記載の組成物。

(36) 吸入投与に適した形にした前記(33)記載  
の組成物。

(37) 各単位投与量が活性成分0.1~20mgを含む  
する単位投与形にした前記(34)記載の組成物。

(38) 実質的に本明細書の実施例25に記載した  
ような前記(33)記載の組成物。

(39) 前記(1)記載の化合物の有効量を患者に投与  
することよりなる、主としてレアゾン性抗体と抗  
原との組合せに由来する病状の患者の処置法。

代理人 弁護士 秋 沢 政 光

他 / 名

# 6. 前記以外の 発明者、特 許 出願人または代理人

## (1) 発明者-考案者-

住 所 (国 別) イギリス国ロンドン市、イー2、ベスナールグリーン  
スリーコルプレーション (香地なし) 3字制  
氏 名 デイビッド・マーチン・ウォータース  
住 所 (国 別) 同 上  
氏 名 マービン・エン・ビール フ 15  
住 所 (国 別) イギリス国ウエルズ、カーディン、リユウピナ、  
ブルックリン クローズ3番  
氏 名 グウィン・ベナント・エリス  
住 所 (国 別)  
氏 名

## (2) 特許出願人・実用新案登録出願人

住 所 (国 別)  
氏 名 (名 称)  
代 表 者  
国 籍  
住 所 (国 別)  
氏 名 (名 称)  
代 表 者  
国 籍

## (3) 代 理 人

居 所 東京都中央区日本橋兜町2丁目38番地  
大井ビル 電話 (666) 6563 1字訂正  
氏 名 (6724) 佐 竹 章  
居 所 同 上  
氏 名 (7031) 井 口 定 雄 削除  
居 所 同 上  
氏 名 ( )

庁内整理番号

⑤2日本分類

⑤1 Int. Cl<sup>2</sup>

C07D257/04)  
(C07D401/14  
C07D295/12  
C07D215/22  
C07D257/22)